2 型糖尿病合并肥胖超重患者血清 Irisin 水平变化的研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0491

张楠[1]，姜天[1]，张一[2]，章秋[1]

基金项目：2020 年度安徽医科大学校科研基金项目“利拉鲁肽通过诱导骨骼肌表达 Irisin 促进肥胖 T2DM 大鼠白色脂肪组织棕色化及初步机制探讨”（项目编号：2020xkj168）；安医大一附院 2018 年度国家自然科学基金青年科学基金培育计划项目“2 型糖尿病患者皮肤晚期糖基化终末产物水平与糖尿病视网膜病变的关系”(项目编号：2018kj20)

1. 邮编 230032，安徽省合肥市安徽医科大学第一附属医院内分泌科

2. 邮编 230022，安徽省合肥市安徽医科大学公共卫生学院

*通信作者：章秋，科主任，主任医师、教授；E-mail:aynfmk@163.com

【摘要】 背景 肥胖会导致胰岛素抵抗（IR）的发生进而引发 2 型糖尿病（T2DM），严重影响人类健康。鸢尾素（Irisin）是一种新发现的肌肉和脂肪因子，在代谢调控中具有重要作用， T2DM 合并肥胖超重患者的血清 Irisin 水平会出现何种变化值得研究。目的 研究 T2DM 肥胖超重患者血清 Irisin 水平，并探讨其与体重指数（BMI）、血糖、血脂、稳态胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）等因素的相关性。 方法 选取 2019 年 12 月—2021 年 6 月安徽医科大学第一附属医院

内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 119 例， 根据 BMI 分为 糖尿病肥胖超重组（n=78） 和 糖尿病体重正常组（n=41） ，另选取同期本院体检体重正常健康者为对照组（n=52） 。 记录受试者血压、BMI 、血脂、糖化血红蛋白（HbA1c ）、空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）、HOMA-IR 及 Irisin 水平。结果 三组血压、BMI 、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C） 、HbA1c 、FBG、FINS、HOMA-IR 相比较， 差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。 糖尿病体重正常组 Irisin 水平低于对照组， 糖尿病肥胖超重组 Irisin 水平低于对照组、 糖尿病体重正常组（$P<0.05$）。Spearman 相关分析显示， 血清 Irisin 水平与 HDL-C 呈正相关，与收缩压、舒张压、BMI 、TG、HbA1c 、FBG、FINS 、HOMA-IR 呈负相关。多元线性回归分析显示，DBP、HbA1c、FINS 是血清 Irisin 水平的影响因素（$P<0.05$）。结论 T2DM 合并肥胖超重患者血清 Irisin 水平降低，且与 BMI 、血压、血脂及 IR 等因素有关。

【关键词】 2 型糖尿病；肥胖；超重；鸢尾素；胰岛素抵抗

Changes of serum Irisin level in obese or overweight patients with type 2 diabetes mellitus

Zhang Nan[1], Jiang Tian[1], Zhang Yi[2], Zhang Qiu[1]

1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

2. School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 23002 2, China

* Corresponding author: Zhang Qiu, Director of department, chief physician, professor;E-mail:aynfmk@163.com

【 Abstract 】 Background Obesity can lead to insulin resistance (IR) and lead to type 2 diabetes mellitus (T2DM), which seriously affects human health. Irisin is a newly discovered muscle and adipocytokine, which plays an important role in metabolic regulation. It is worth studying how its level changes in T2DM patients with obesity or overweight. Objective To investigate the level of serum Irisin in obesity or overweight patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore its correlation with body mass index (BMI), blood glucose, blood lipids, homeostasis insulin resistance index (HOMA-IR) and other factors.Methods A total of 119 T2DM patients hospitalized in the Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from December 2019 to June 2021 were selected. According to BMI, they were divided into diabetic overweight group (n=78) and diabetic normal weight group (n=41).Healthy subjects in our hospital during the same period were selected as the control group (n=52).Blood pressure, BMI, blood lipid, Glycosylated hemoglobin A1c （HbA1c）, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS),

HOMA-IR and Irisin levels were recorded.Results There were statistically significant differences in blood pressure, BMI, triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), HbA1c, FBG, FINS and HOMA-IR among three groups (P<0.05).The level of Irisin in normal weight diabetic group was lower than that in control group, and the level of Irisin in obesity or overweight diabetic group was lower than that in control group and normal weight diabetic group (P<0.05). Spearman correlation analysis showed that serum Irisin level was positively correlated with HDL-C, and negatively correlated with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI, TG, HbA1c, FBG, FINS, HOMA-IR.Multiple linear regression analysis showed that DBP, HbA1c, FBG and FINS were the influential factors of serum Irisin level (P<0.05).Conclusion The level of serum Irisin in T2DM patients with obesity or overweight is decreased, which is related to BMI, blood pressure, blood lipid and IR.

【 Key words 】 Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Overweight; Irisin; Insulin resistance

随着经济的发展，中国的城市化进程明显加快,人民生活水平的逐步提高，我国糖尿病和肥胖的患病率显著增加。肥胖是多种慢性疾病的危险因素，也是 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus，T2DM）发生发展的高危因素。鸢尾素（Irisin）是一种新发现的肌源性分泌蛋

白，主要由骨骼肌分泌，脂肪组织也可以分泌，其在糖脂代谢调控中发挥着重要作用。血液循环中的 Irisin 可以促使白色脂肪组织(White adipose tissue，WAT)“褐色变”[1]，增加耗能，缓解胰岛素抵抗（Insulin resistance，IR），改善血糖和血脂代谢。本文旨在研究不同 BMI 的 T2DM 患者的血清 Irisin 水平变化，探讨其与血糖、胰岛素水平、体重指数（Body mass index ，BMI）、血脂等因素之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 12 月至 2021 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 119 例，其中男性 84 例，女性 35 例。均符合 1999 年世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准[2]。同时需要满足以下条件：年龄满 18 周岁；入组前三个月内未使用降糖药；未合并糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态、乳酸酸中毒或合并严重慢性并发症；未合并严重肝肾功能异常。

测量患者身高、体重，计算 BMI，根据我国对肥胖超重的诊断标准，将其分为糖尿病肥胖超重组 78 例（BMI≥ 24.0 kg/m^2 ），其中男 58 例，女 20 例；糖尿病体重正常组 41 例（BMI<24.0 kg/m^2 ），其中男 26 例，女 15 例。另选取同期本院体检体重指数正常的健康者 52 例为对照组，其中男 29 例，女 23 例。本研究通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(编号 2022149)。

1.2 方法

记录研究对象性别、年龄、糖尿病病史等一般临床资料，测量血压、身高、体重，并计算 BMI=体重（kg）/身高^2（m^2）。收集研究对象晨起空腹血，采用全自动生化仪检测空腹血糖（Fasting blood-glucose ，FBG）、甘油三酯 （Triglyceride，TG）、总胆固醇（Total cholesterol ，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（High density lipoprotein cholesterol ，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（Low density lipoprotein cholesterin ，LDL-C），采用全自动糖化分析仪检测糖基化血红蛋白 A1c（Glycosylated hemoglobin A1c，HbA1c） ，采用放射免疫法检测空腹胰岛素（Fasting insulin，FINS）水平，计算稳态胰岛素抵抗指数（Homeostasis insulin resistance index，HOMA-IR）=FBG（mmol/L） ×FINS（mU/L）/22.5。采用 ELISA 法检测血清 Irisin 水平，试剂盒购自合肥奈彻生物技术有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析， 符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析；非正态分布的计量资料以中位数 M（P25，P75）表示，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验；计数资料的组间比较采用 χ^2 检验； 血清 Irisin 水平与其它各项指标之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析；血清 Irisin 水平的影响因素探讨采用多元线性回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 三组性别、年龄无统计学差异（P>0.05）。三组 TC、LDL-C 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）。SBP、DBP、 BMI 、TG、HDL-C 、HbA1c 、FBG、 FINS、HOMA-IR 各项指标比较， 差异均有统计学意义（P<0.05）；糖尿病体重正常组 DBP、TG、HbA1c 、FBG、HOMA-IR 高于对照组；糖尿病肥胖超重组 SBP、DBP、BMI、TG、FINS、HOMA-IR 高于对照组和糖尿病体重正常组， HbA1c 、FBG 水平高于对照组；糖尿病体重正常组和糖尿病肥胖超重组的 HDL-C 水平均低于对照组。以上差异具有统计学意义（P<0.05，见表 1）。

表 1 一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data

组别	例数（n）	性别（男/女）	年龄（岁）	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	BMI（kg/m2）	TC(mmol/L)
糖尿病肥胖超重组	78	58/20	43.32±11.85	135.69±15.08[ab]	88.38±9.19[ab]	26.9(25.47,28.62)[ab]	4.7±0.9
糖尿病体重正常组	41	26/15	48.10±13.68	124.78±14.92	81.54±8.7[a]	22.31(21.17,23.25)	4.74±1.1
对照组	52	29/23	47.56±10.4	120.75±13.27	73.56±8.62	22.19(21.1,23.19)	4.7±0.86
检验统计量值		4.982[c]	3.02	18.333	43.422	121.981[d]	0.03
P 值		0.083	0.051	＜0.001	＜0.001	＜0.001	0.97

组别	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	FINS(uIU/ml)	HOMA-IR
糖尿病肥胖超重组	1.94(1.45,3.02)[ab]	0.91(0.77,1.06)[a]	2.80±0.90	10.48±1.82[a]	8.67(7.46,10.4)[a]	13.89(10.03,18.84)[ab]	5.26(3.95,8.0)[ab]
糖尿病体重正常组	1.8(0.92,2.63)[a]	0.98(0.86,1.12)[a]	2.96±1.02	11.22±2.13[a]	7.48(6.42,9.11)[a]	7.99(6.03,9.03)	2.54(2.0,3.64)[a]
对照组	1.1(0.83,1.45)	1.49(1.2,1.79)	2.73±0.78	5.27±0.32	5.31(5.05,5.57)	7.7(6.54,9)	1.77(1.55,2.16)
检验统计量值	37.065[d]	67.763[d]	0.775	208.017	94.793[d]	71.028[d]	96.364[d]
P 值	＜0.001	＜0.001	0.462	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

注：与对照组比较， [a]P<0.05；与 糖尿病体重正常组比较， [b]P<0.05；[c] 为 $\chi2$ 值， [d] 为 H 值，余检验统计量值为 F 值

2.2 血清 Irisin 水平 糖尿病肥胖超重组、糖尿病体重正常组、对照组三组的血清 Irisin 水平差异均有统计学意义（P＜0.001）；其中，

糖尿病体重正常组血清 Irisin 水平低于对照组，糖尿病肥胖超重组血清 Irisin 水平低于对照组、糖尿病体重正常组，差异均有统计学意义（P<0.05，见表 2）。

表 2　血清 Irisin 水平的比较

Table 2　Comparison of serum Irisin levels

组别	Irisin（pg/ml）
糖尿病肥胖超重组	2.915(1.7,4.47)[ab]
糖尿病体重正常组	4.46(3.91,4.765)[a]
对照组	5.725(4.49,7.13)
检验统计量值	60.012[d]
P 值	＜0.001

与对照组比较, [a]P<0.05；与糖尿病体重正常组比较,[b]P<0.05,[d] 为 H 值

2.3　相关性分析　Spearman 相关分析显示，血清 Irisin 水平与 HDL-C 呈正相关，与 SBP、DBP、BMI 、TG、HbA1c 、FBG、FINS 、HOMA-IR 呈负相关 （P<0.05，见表 3）。

表 3　血清 Irisin 水平与其它各指标的相关性

Table 3　Correlation between serum Irisin levels and other indicatorss

检验统计量值	r_s 值	P 值
年龄	0.126	0.101
SBP	-0.271	＜0.001
DBP	-0.42	＜0.001
BMI	-0.372	＜0.001
TC	0.002	0.975
TG	-0.164	0.032
HDL-C	0.304	＜0.001
LDL-C	-0.005	0.947
HbA1c	-0.418	＜0.001
FBG	-0.348	＜0.001
FINS	-0.293	＜0.001
HOMA-IR	-0.348	＜0.001

2.4　线性回归分析　以血清 Irisin 水平为因变量，校正年龄、性别因素后，以 SBP、DBP、 BMI 、TC、TG、HDL-C 、LDL-C、HbA1c 、FBG、FINS、HOMA-IR 为自变量， 进行多元线性回归分析。结果显示，DBP 〔b=-0.049，SE=0.019 ，95%CI（ -0.087 ，-0.011），b'=-0.272， t=-2.574，P=0.011〕、 HbA1c 〔b=-0.156，SE=0.059 ，95%CI（ -0.272 ，-0.040）， b'=-0.237， t=-2.654，P=0.009〕、FINS 〔b=-0.21，SE=0.1，95%CI（ -0.408 ，-0.012），b'=-0.678 ，t=-2.096，P=0.038〕是血清 Irisin 水平的影响因素。DBP、HbA1c、FINS 与血清 Irisin 水平呈显著负相关。

3　讨论

近年来，在有关 T2DM 和肥胖的研究中，代谢调控因子的作用越来越引起关注，有可能成为新的药物治疗靶点。Irisin 作为一种与肌肉和脂肪代谢相关的因子，也参与了内分泌系统功能的调节[3]。有研究发现与糖耐量正常人群相比，T2DM 患者的血清 Irisin 水平明显降低[4]，提示 Irisin 可能在糖尿病中起关键作用。而肥胖或超重 T2DM 的血清 Irisin 水平会产生何种变化尚不明确，本研究以此为重点，分析肥胖超重 T2DM、体重正常 T2DM 及健康对照人群血清 Irisin 水平的差异，并探讨其可能的机制。

我们的研究结果提示，T2DM 的血清 Irisin 水平较正常人明显下降，肥胖超重者尤为明显。既往研究发现肥胖、非酒精性脂肪肝、T2DM 血清 Irisin 水平均低于健康人群[4-7]。这与我们的研究结果一致。

T2DM 中 Irisin 水平的降低可能与过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活因子-1α（PGC-la）的表达减少有关[8]。有实验发现，给予糖尿病小鼠注射外源性 Irisin，其血糖和 IR 均可以得到改善[9]。给予 T2DM 患者 Irisin 治疗后也可以观察到相同的结果[10]。

本研究还发现，肥胖超重 T2DM 患者的血清 Irisin 水平低于体重正常 T2DM。肥胖 T2DM 患者的脂肪和肌肉组织中 Irisin 浓度和 FNDC5 基因的表达降低[1]，故其 Irisin 水平下降。Irisin 可诱导 WAT“褐色变”，加速新陈代谢，提高耗能，减轻体重，而肥胖或超重人群的棕色脂肪组织含量低于健康人群[11]，其原因可能与肥胖或超重人群的 Irisin 水平下降有关。Zhang 等研究也发现 Irisin 通过激活 p38MAPK 和 ERK 通路来提高 UCP-1 的表达水平，促进 WAT“褐色变”[12]。Irisin 可以增加线粒体解偶联蛋白 1（UCP-1）的表达，将 WAT 转化为棕色样脂肪组织，减轻体重和改善葡萄糖代谢[12,13]。因此，Irisin 具有逆转肥胖的潜力。Bostrom 等发现高脂饲养的肥胖小鼠体内 Irisin 水平呈高表达，可增加 UCP-1 的水平，促进 WAT“褐色变”，增加机体耗能，改善血糖水平[9]。肥胖和 T2DM 的脂肪组织和肌肉中循环 Irisin 浓度降低，表明其棕色样特征的丧失，这可能是治疗的潜在靶点[1]。

本研究相关分析结果显示，血清 Irisin 水平与 HDL-C 呈正相关，与收缩压、舒张压、BMI 、TG、HbA1c 、FBG、FINS 、HOMA-IR 呈负相关，这表明以上各项因素均会影响血清 Irisin 的表达水平。线性回归结果显示，DBP、HbA1c、FINS 是血清 Irisin 水平的影响因素。

我们的研究发现血清 Irisin 水平与收缩压、舒张压呈负相关，这与 Maciorkowska M 等的研究观点一致[14]。有研究发现 Irisin 可以影响血压，通过调节血管扩张控制高血压，还可以通过下丘脑加强血管收缩[15]。Irisin 对 T2DM 患者的心血管系统具有保护作用[16]。

不少研究认为血清 Irisin 水平与 T2DM 或肥胖者的 BMI 呈负相关[1; 4]，但也有研究观点与我们的发现不完全一致。Timmons J A 等研究发现两者无关[17]。Liu 等[5]研究发现，与非糖尿病者相比，T2DM 的血清 Irisin 水平明显降低，同时也发现 T2DM 的血清 Irisin 水平与 BMI、FBG、TC、TG 等因素无关，这可能与病程、糖尿病并发症有关。进一步的研究认为血清 Irisin 水平与肌肉和 WAT 的具体含量有关[18,19]，因此骨骼肌被认为是 FNDC5 的主要来源，Irisin 由 FNDC5 基因编码，故其含量与 FNDC5 的表达水平相关。Moreno-Navarrete 等研究显示 WAT 中 Irisin 的表达水平与 BMI 呈负相关，而在肌肉组织中两者呈正相关[1]。其原因可能与 Irisin 是运动后骨骼肌表达的产物有关，可以与不同部位的受体结合，作用于相应的靶器官，故血清 Irisin 水平会受到肌肉含量的影响，这就表明 WAT 和肌肉含量对血清 Irisin 水平均存在影响。

正常人血中 Irisin 水平与 TC、TG 呈正相关[19]，而我们的研究发现肥胖超重 T2DM 血清 Irisin 水平与 TG 呈负相关，这可能与 Irisin 影响脂代谢有关。Gao 等发现 Irisin 可以通过调控脂肪甘油三酯脂肪酶等，导致 3T3-L1 脂肪细胞中甘油分泌增加，脂质积累减少[20]。另外有研究发现高血脂患者接受他汀类药物治疗两周后，其血清 Irisin

水平升高，而且 Irisin 水平与 LDL-C 受体的水平呈负相关[21]。故 Irisin 可能参与了肥胖超重 T2DM 患者的脂代谢调节。

我们的研究还发现 HbA1c、FINS 对肥胖超重 T2DM 患者的血 Irisin 水平有影响。通过与特定受体的结合，Irisin 可以诱导 WAT 的“褐色变”[10]。有研究报道，Irisin 通过抑制糖异生、脂肪形成和脂质积累，参与能量消耗、葡萄糖摄取和糖原分解，并对葡萄糖稳态和胰岛素敏感性有潜在的积极影响[22-24]。

我们既往的研究证实了脂肪因子成纤维细胞生长因子 21 对糖尿病、肥胖的发生发展和治疗起到了关键性的作用[25]，并探讨了相关机制[26]。同样，Irisin 作为一种与代谢调控相关的肌肉、脂肪因子，其在糖尿病、肥胖诊治中的作用也应予以关注。Irisin 可以增加机体能量消耗，对糖尿病和肥胖的发生发展具有重要作用[27, 28]。Irisin 可以促进骨骼肌中的葡萄糖摄取，同时改善肝脏中的糖脂代谢，因此其可以缓解肥胖相关代谢性疾病的高脂血症和高血糖[29]。Irisin 可以诱导 UCP-1，从而增加脂肪细胞能量消耗、代谢酶和代谢中间体的表达，从而抑制脂质积累[30]。基于这些对代谢的积极作用，Irisin 正在成为治疗代谢性疾病的潜在靶点[7,31]。

综上所述，T2DM 血清 Irisin 水平明显降低，尤其是肥胖超重者，且与 BMI 、血压、血脂及 IR 等因素有关，其机制可能与 Irisin 促 WAT“褐色变”以及在 WAT 和肌肉中表达水平不同相关。

本研究为单中心、横断面研究，样本量有限，存在一定的局限性。今后将开展多中心前瞻性研究来探讨 Irisin 在 2 型糖尿病合并肥胖超重中的作用机制，为代谢性疾病的诊治提供新靶点。

作者贡献：张楠进行资料收集、统计和结果分析，撰写论文；姜天参与研究的实施和可行性分析；张一参与统计分析和格式修订；章秋负责质量控制和审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1]Moreno-Navarrete J M, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): E769-78.DOI: 10.1210/jc.2012-2749.

[2] 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6. DOI：10.3321/j.issn：1006-6187.2000.01.001.

New diagnostic criteria and classification of diabetes mellitus［J］. Chinese Journal of Diabetes，2000，8（1）：5-6.DOI：10.3321/j.issn：1006-6187.2000.01.001.

[3] Luo Y, Qiao X, Xu L, et al. Irisin: circulating levels in serum and its relation to gonadal axis[J]. Endocrine, 2022, 75(3): 663-671.DOI: 10.1007/s12020-022-02981-5.

[4] Choi Y K, Kim M K, Bae K H, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 100(1): 96-101.DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.007.

[5] Liu J J, Wong M D, Toy W C, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(4): 365-9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.

[6] Hu J, Ke Y, Wu F, et al. Circulating Irisin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2020, 2020: 8818191.DOI: 10.1155/2020/8818191.

[7] Polyzos S A, Anastasilakis A D, Efstathiadou Z A, et al. Irisin in metabolic diseases[J]. Endocrine, 2018, 59(2): 260-274.DOI: 10.1007/s12020-017-1476-1.

[8] Mootha V K, Lindgren C M, Eriksson K F, et al. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes[J]. Nat Genet, 2003, 34(3): 267-73.DOI: 10.1038/ng1180.

[9] Boström P, Wu J, Jedrychowski M P, et al. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 463-8.DOI: 10.1038/nature10777.

[10] Villarroya F. Irisin, turning up the heat[J]. Cell Metab, 2012, 15(3): 277-8.DOI: 10.1016/j.cmet.2012.02.010.
[11] Van Marken Lichtenbelt W D, Vanhommerig J W, Smulders N M, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men[J]. N Engl J Med, 2009, 360(15): 1500-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808718.
[12] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling[J]. Diabetes, 2014, 63(2): 514-25.DOI: 10.2337/db13-1106.
[13] Hofmann T, Elbelt U, Stengel A. Irisin as a muscle-derived hormone stimulating thermogenesis--a critical update[J]. Peptides, 2014, 54: 89-100.DOI: 10.1016/j.peptides.2014.01.016.
[14] Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(11): 1571-1575.DOI: 10.17219/acem/104551.
[15] Ho M Y, Wang C Y. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy[J]. Cells, 2021, 10(8).DOI: 10.3390/cells10082103.
[16] Sousa R a L, Improta-Caria A C, Souza B S F. Exercise-Linked Irisin: Consequences on Mental and Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4).DOI: 10.3390/ijms22042199.
[17] Timmons J A, Baar K, Davidsen P K, et al. Is irisin a human exercise gene?[J]. Nature, 2012, 488(7413): E9-10; discussion E10-1.DOI: 10.1038/nature11364.
[18] Kurdiova T, Balaz M, Vician M, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies[J]. J Physiol, 2014, 592(5): 1091-107.DOI: 10.1113/jphysiol.2013.264655.
[19] Huh J Y, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise[J]. Metabolism, 2012, 61(12): 1725-38.DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
[20] Gao S, Li F, Li H, et al. Effects and Molecular Mechanism of GST-Irisin on Lipolysis and Autocrine Function in 3T3-L1 Adipocytes[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147480.DOI: 10.1371/journal.pone.0147480.
[21] Gouni-Berthold I, Berthold H K, Huh J Y, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72858.DOI: 10.1371/journal.pone.0072858..
[22] Perakakis N, Triantafyllou G A, Fernández-Real J M, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(6): 324-337.DOI: 10.1038/nrendo.2016.221.
[23] Liu T Y, Shi C X, Gao R, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes[J]. Clin Sci (Lond), 2015, 129(10): 839-50. DOI: 10.1042/CS20150009.
[24] Mo L, Shen J, Liu Q, et al. Irisin Is Regulated by CAR in Liver and Is a Mediator of Hepatic Glucose and Lipid Metabolism[J]. Mol Endocrinol, 2016, 30(5): 533-42.DOI: 10.1210/me.2015-1292.
[25] 张楠，姜天，孙莉,等. 2 型糖尿病肥胖或超重患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平及其临床价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(5): 521-525. DOI：10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.259
ZHANG N，JIANG T，SUN L ，et al.Clinical significance of fibroblast growth factor 21 levels for obese or overweight patients with type 2 diabetes mellitus［J］.Chinese General Practice，2018，21（ 5）：521-525. DOI：10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.259
[26] Zhang N, Liu C, Zhang Y, et al. Liraglutide regulates lipid metabolism via FGF21- LKB1- AMPK- ACC1

pathway in white adipose tissues and macrophage of type 2 diabetic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 548: 120-126.DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.065.
[27] El-Lebedy D H, Ibrahim A A, Ashmawy I O. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(5): 643-648.DOI: 10.1016/j.dsx.2018.04.025.
[28] Rana K S, Pararasa C, Afzal I, et al. Plasma irisin is elevated in type 2 diabetes and is associated with increased E-selectin levels[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 147. DOI: 10.1186/s12933-017-0627-2.
[29] Chen N, Li Q, Liu J, et al. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(1): 51-9.DOI: 10.1002/dmrr.2660.
[30] Huh J Y, Dincer F, Mesfum E, et al. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans[J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(12): 1538-44.DOI: 10.1038/ijo.2014.42.
[31] Norman D, Drott C J, Carlsson P O, et al. Irisin-A Pancreatic Islet Hormone[J]. Biomedicines, 2022, 10(2). DOI: 10.3390/biomedicines10020258.